

## 包衣工艺参数对西他列汀在盐酸二甲双胍缓释片上药物层积的影响

Vaibhav Ambudkar, Shantanu Damle, Hemant Bankhede, Nitin Tayade, Prashant Thakker, Manish Ghimire, Ali Rajabi-Siahboomi  
Colorcon, Inc. Harleysville, PA, 19438. USA

AAPS  
海报重印 2022

### 简介

本研究旨在研发一种含有盐酸二甲双胍的缓释（ER）片配方，同时将作为速释（IR）层的西他列汀进行药物层积。

固定剂量组合(FDC)药物产品将两种或多种API(活性药物成分)以单一剂型组合在一起。双层片技术通常用于FDC制剂，从而获得所需的治疗效果；然而，双层片制剂存在诸多挑战，如界面粘附不够、出现裂纹或分层等。<sup>1</sup>最常见的FDC制剂包含一种速释(IR)低剂量API和一种缓释(ER)中高剂量API。如果速释层API具有良好的水溶性，那么在缓释片剂上使用合适的薄膜包衣系统进行药物层积可以克服双层片剂的那些挑战。对于药物层积而言，选择合适的包衣系统以及优化的包衣工艺参数对于在片剂表面和整个生产批次中实现API的良好均匀性至关重要。<sup>2</sup>

### 方法

使用作为速率控制聚合物的美多秀™ K100M(羟丙甲纤维素)来制备盐酸二甲双胍缓释片，使用全配方薄膜包衣系统欧巴代®添加西他列汀药物层。研究包衣工艺参数对片剂外观和含量均匀度(CU)的影响。使用高效薄膜包衣系统欧巴代®II对药物层积的西他列汀速释/二甲双胍缓释片进行薄膜包衣，随后使用易吞型薄膜包衣系统欧巴代®EZ进行表层包衣。(表1)

#### 盐酸二甲双胍缓释片的制备:

在不断混合的同时，往MCC(微晶纤维素)中加入一定数量的水。接着将润湿的MCC通过#18目的美国标准筛（ASTM）筛，然后在DCM混合机(Rimek Kalweka, India)中，以20 rpm的转速，与二甲双胍、美多秀™ K100M和胶态二氧化硅(通过ASTM #40目筛)混合10分钟。再加入硬脂酸镁(通过ASTM #60目筛)在20 rpm转速下混合2分钟。然后在旋转式压片机(Rimek Minipress SF II, India)上，使用21.2x10.6mm的椭圆形D型标准凹形冲压制片剂。接着采用浆法（USP apparatus II），带沉降篮，在1000mL pH 6.8的磷酸盐缓冲液中，100 rpm转速下检测未包衣片剂的溶出度。

#### 西他列汀在盐酸二甲双胍缓释片上的药物层积:

使用欧巴代包衣系统进行药物层积，研究固含量、喷液速率和包衣锅转速等包衣工艺参数对片剂外观和含量均匀度的影响(表2)。评估包衣片剂的表面粗糙度、含量均匀度和药物含量。采用篮法，900mL 0.1N HCl为介质，75 rpm转速下，检测药物层积的西他列汀片的溶出度。

表 1. 盐酸二甲双胍 (1000 mg) 和西他列汀片的配方

成分	% w/w	mg/片
<i>盐酸二甲双胍 ER (部分)</i>		
盐酸二甲双胍	76.92	1000.00
美多秀 K100M Premium	17.78	231.14
MCC PH 101	4.00	52.00
胶态二氧化硅	0.90	11.70
硬脂酸镁	0.40	5.20
总计	100.00	1300.04
<i>西他列汀药物层积 (20% WG)</i>		
*磷酸西他列汀	51.35	133.50
欧巴代 03F180011 白色	48065	126.50
纯化水 (10% w/w 固含量)	Q.S.	
Total		260.00
药物层积的片剂重量		
		1560.04
<i>欧巴代 II 85F薄膜包衣 (3%WG)</i>		
欧巴代 II 85F570018	100.00	46.80
纯化水 (20% w/w 固含量)	Q.S.	
薄膜包衣的片剂重量		
		1606.84
<i>欧巴代 EZ薄膜包衣 (1% WG)</i>		
欧巴代 EZ 254U570001 米黄色	100.00	16.07
纯化水 (10% w/w)	Q.S.	
薄膜包衣的片剂重量		
		1623

表 2. 药物层积工艺参数

工艺参数	R&D 批量试验		
	试验 1	试验 2	试验 3
包衣锅载重, kg		0.65	
包衣机		O'Hara LCM 5	
包衣锅尺寸		10.5-inch包衣锅	
喷枪数量		1	
喷嘴直径, mm		1.0	
药物层积分散体系 药物: 欧巴代比率	51.35:48.65	51.35:48.65	51.35:48.65
% 增重		20	
包衣介质		纯化水	
% 固含量	12.5	10	10
喷液速率, g/min	4-6	4-6	2-4
包衣锅转速, rpm	5-8	5-8	7-10
进风温度, °C	57-61	57-61	55-59
出风温度, °C		43-45	
片床温度, °C		42-44	
雾化压, bar		1.3-1.5	
扇面压, psi		1.3-1.5	
风量, m3/hr		120-125	

药物层积片剂的薄膜包衣:

随后包衣西他列汀——盐酸二甲双胍FDC片使用欧巴代 II进行薄膜包衣至3%的增重, 再用欧巴代 EZ 进行最终表层包衣至1%的增重。

## 结果

### a. 二甲双胍缓释片物理性质:

二甲双胍缓释配方显示出优异的流动性和良好的可压性。片剂显示出良好的硬度(约24 kP)以及非常低的脆碎度(约0.3 %)(表3)。

### b. 西他列汀在盐酸二甲双胍片上的药物层积

试验1和 2中药物层积的西他列汀——盐酸二甲双胍FDC片(较高喷液速率, 12.5%和10%固含量)制备出的片剂表面略微粗糙; 而试验3(低喷液速率和10%固含量)制备出的药物层积的西他列汀片表面十分光滑(图1)。利用ACG Quest TCM机进行另一项12kg规模的包衣试验(试验4), 工艺参数基于试验3(表4)。试验4制备出的包衣片剂表面外观同样十分光滑(图1)。

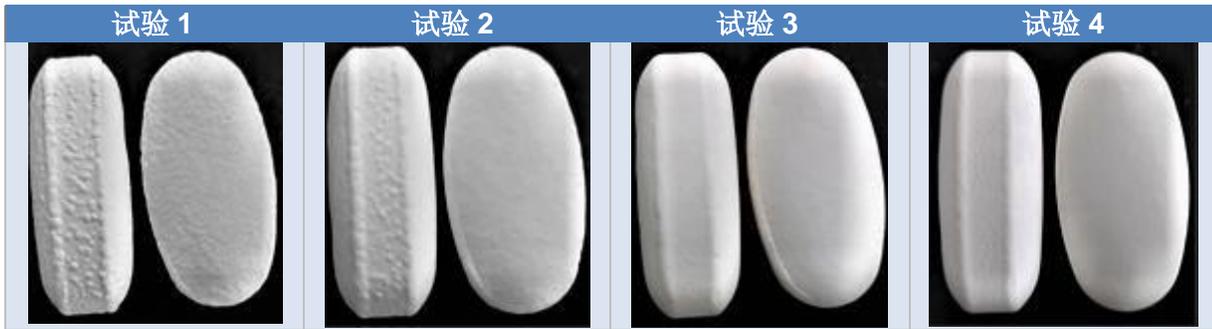
表 3. 粉末混合物的物理性质

参数	盐酸二甲双胍 缓 润滑的混合物
堆密度, g/ml	0.47
振实密度, g/ml	0.64
压缩指数, %	26.4
豪斯纳比	1.36
LOD, %	3.70

表4. 药物层积工艺参数

工艺参数	工艺扩大试验 4 尺寸
包衣锅载重, kg	12
包衣机	ACG Quest TCM
包衣锅尺寸	24L Pan
喷枪数量	2
喷嘴直径, mm	1.2
药物层积分散体系 药物: 欧巴代比率	51.35:48.65
% 增重	20
包衣介质	净化水
% 固含量	10
喷液速率, g/min	40-50
包衣锅转速, rpm	4-5
进风温度, °C	48-52
出风温度, °C	42-44
片床温度, °C	41-43
雾化压, bar	3.0
扇面压, psi	2.5
风量, m3/hr	490-510

图 1. 药物层积的西他列汀—盐酸二甲双胍缓释片



c. 西他列汀含量均匀度，含量测定和溶出度测试：

试验1和2药物层积的西他列汀片含量均匀度测定的接受值(AV)分别为22和23，这表明药物分布不均匀。然而，试验3和4利用优化的包衣工艺参数(较低的固含量、较低的喷液速率和较高的包衣锅转速)，能够产生较低的AV值约11，这表明药物分布均匀(图二)。同样，药物层积和薄膜包衣片剂中的西他列汀含量分别为100.6%和101%。在45分钟的溶出周期内，药物层积和薄膜包衣片剂中没有观察到药物释放发生显著差异(图3)，药物层积以及薄膜包衣片剂在45分钟内药物释放量都超过95%。

d. 药物层积片剂的薄膜包衣

试验4制备出的西他列汀层积二甲双胍缓释片采用米黄色欧巴代II进行薄膜包衣，增重至3%，然后再使用透明型薄膜包衣系统Opadry EZ包衣增重至1%。薄膜包衣片剂显示出光滑均匀的外观(图4)。

e. 盐酸二甲双胍的含量测定和溶出度测试

二甲双胍缓释片的含量测定结果约为98.0%，未包衣片剂，药物层积的片剂以及最终薄膜包衣的片剂的释放曲线没有明显的差异， $f_2$ 值>60。(图5)

图 2. 西他列汀-盐酸二甲双胍缓释片的接收值 (AV)

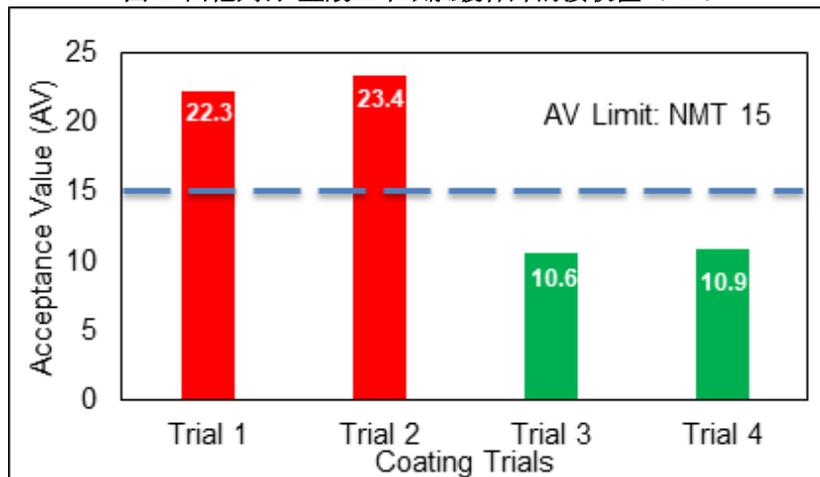


图 3. 药物层积的西他列汀片 vs 薄膜包衣片剂的药物释放曲线

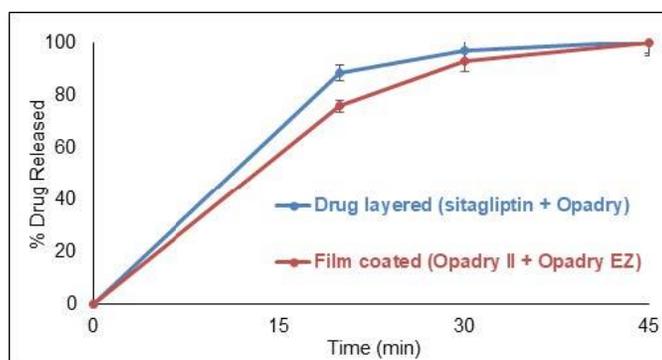
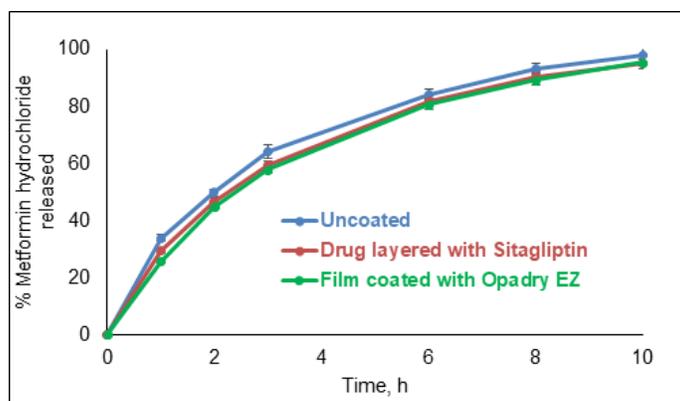


图 4. 最终薄膜包衣的西他列汀-盐酸二甲双胍缓释片 (FDC)



图 5. 未包衣的盐酸二甲双胍 vs 西他列汀层积的和包衣的片剂的释放曲线



## 结论

利用欧巴代包衣系统以及优化的包衣工艺参数，成功实现速释西他列汀(100 mg)在二甲双胍缓释片上的药物层积，能够获得光滑均匀的片剂表面和可接受的含量均匀度。利用欧巴代 II和欧巴代 EZ对片剂进行薄膜包衣能够进一步提高片剂稳健性，同时不影响任一药物的释放曲线。超过90%的西他列汀在45分钟内释放，同时盐酸二甲双胍的溶出度也保持一致。

## 参考文献

1. Patel M, Sockan G, Mani T. Challenges in the formulation of bilayer tablets: A review. *Int J Pharma*. 2010;10(2). [CHALLENGES IN THE FORMULATION OF BILAYERED TABLETS - A REVIEW \(ijprd.com\)](#). Accessed April 21, 2022.
2. Wirges M, Funke A, Serno P, Knop K, Kleinebudde P. Monitoring of an active coating process for two-layer tablets model development strategies. *J Pharm Sci*. 2013;102(2):556-564. doi:10.1002/jps.23383 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23188659/#:~:text=Monitoring%20of%20an%20active%20coating%20process%20for%20two%20layer,a%20method%20mainly%20used%20to%20formulate%20combination%20tablets>. Accessed April 21, 2022.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美	欧洲/中东/非洲	拉丁美洲	印度	中国
+1-215-699-7733	+44-(0)-1322-293000	+54-11-5556-7700	+91-832-6727373	+86-21-61982300

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2023. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

\* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有  
\*METHOCEL™/美多秀™ 是IFF公司注册商标。© 2021 IFF.版权所有

AAPS\_2022\_DrugLayering\_CHN